

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu<sup>®</sup>)*

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.01.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Endpunktebene .....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DXd	Topoisomerase-I-Inhibitor-Payload
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 LevelFragebogen
FACT-Ga	Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GaCS	Gastric Cancer Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
ISH	<i>In-situ</i> -Hybridisierung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IVD	In-vitro-Diagnostik
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NB	Nicht bestimmbar
NE	Nicht erreicht
ORR	Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe der längsten Durchmesser
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Zielstattstrasse 48 81379 München, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Daiichi Sankyo Europe GmbH
<b>Anschrift:</b>	Zielstattstrasse 48 81379 München, Deutschland



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)
<b>Handelsname:</b>	Enhertu®
<b>ATC-Code:</b>	L01FD04
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45087
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	17253219
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C16 Bösartige Neubildung des Magens
<b>Alpha-ID</b>	I109991, I24912, I103100, I104486, I106113, I84965, I108149, I84964, I84963, I110539, I111148, I16785, I16784, I16782, I16783, I24911, I132502, I132503, I132504, I29937, I103099, I29940, I29939, I29938, I132505, I132506, I29941, I106114, I29943, I110810, I29942, I132507, I29944, I106115, I84735, I29946, I111149, I29945, I132508, I132509, I111559, I84736, I84692, I25400, I25403, I132512, I132511, I132510, I25402, I25401, I29947, I29949, I29948, I132513, I29950, I29951, I132514, I107039, I107038, I132515, I132516, I112789, I106116, I30824, I67680, I74250, I127373, I124899, I120339, I132247, I116507, I17995, I120341, I120340, I67746, I31542, I18001, I64257, I17997, I120337, I19004, I17993, I17994, I120338, I17998, I19027, I128842, I113993, I18000, I17999, I127374, I74767

Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; PZN: Pharmazentralnummer; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu <sup>®</sup> ) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.	12.12.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu <sup>®</sup> ) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.	18.01.2021
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.	11.07.2022
Enhertu wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.	23.01.2023
Abkürzung: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.	Therapie nach Maßgabe des Arztes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12. Mai 2021 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Anwendungsgebiet zur Behandlung des Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastroesophageal junction, GEJ) gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderungen 2021-B-071 und 2021-B-066).

Das zugelassene Anwendungsgebiet von T-DXd umfasst erwachsene Patient\*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gastroösophagealen Übergangs, die eine Vorbehandlung mit einer Trastuzumab-basierten Therapie erhalten haben“ wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Patient\*innen in der Zweitlinien-Therapie vom G-BA wie folgt festgelegt (Beratungsanforderung 2021-B-071):

- Therapie nach Maßgabe des Arztes (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel)

Die genannten Komparatoren werden vom G-BA als gleichermaßen geeignet angesehen. Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden Daiichi Sankyo genannt) folgt dieser Festlegung der zVT für die zweite Therapielinie.

Für die „Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder Krebs des gastroösophagealen Übergangs, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, behandelt wurden“ (Beratungsanforderung 2021-B-066) benennt der G-BA für das zum Zeitpunkt der Beratung vorläufig geplante Label Trifluridin/Tipiracil als alleinige zVT für Patient\*innen in der Drittlinien-Therapie. Dieser Festlegung wird nur in Teilen gefolgt.

Hinsichtlich der Kriterien 1 bis 3 des § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist die Bestimmung der zVT durch den G-BA aus Sicht von Daiichi Sankyo grundsätzlich nachvollziehbar. Eine abweichende Auffassung besteht jedoch hinsichtlich Kriterium 4, d. h. dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Im Hinblick darauf stellt Trifluridin/Tipiracil aus Sicht von Daiichi Sankyo ab der dritten Therapielinie nicht die alleinige Standardtherapie dar, sondern vielmehr eine zusätzliche Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der zuvor nicht genutzten Therapieoptionen. Die zuvor nicht genutzten Therapieoptionen ergeben sich aus der Festlegung der zVT durch den G-BA für die zweite Therapielinie.

Aus Sicht von Daiichi Sankyo ergibt sich für die Therapiesituation nach zwei oder mehr Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie, somit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Trifluridin/Tipiracil als zVT.

Die Auffassung von Daiichi Sankyo zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse begründet sich im Wesentlichen darauf, dass:

1. eine Standardtherapie zur zielgerichteten Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ nach der Erstlinie fehlt
2. zuvor ungenutzte, nicht gegen HER2-gerichtete Therapieoptionen ab der dritten Therapielinie einen Stellenwert besitzen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. der medizinische Nutzen insbesondere von Irinotecan – aber auch von anderen Therapien – bei Patient\*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden, durch Studien belegt ist
4. von den Fachgesellschaften ab der dritten Therapielinie eine patientenindividuelle Therapie empfohlen wird und Trifluridin/Tipiracil dabei eine von mehreren Optionen darstellt
5. im Versorgungsalltag bei Patient\*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden, neben Trifluridin/Tipiracil weitere Therapien zur Behandlung des HER2-positiven Magenkarzinoms relevant sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es bislang keine zielgerichtete HER2-spezifische Standardtherapie zur Behandlung HER2-positiver Adenokarzinome des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie gibt. Zur Bestimmung der zVT für T-DXd als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet muss auf nicht gegen HER2-gerichtete Therapien zurückgegriffen werden (Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ab der zweiten Therapielinie; zusätzlich Trifluridin/Tipiracil ab der dritten Therapielinie). Nach zwei oder mehr Vortherapien besitzen die zuvor jeweils ungenutzten Therapieoptionen einen Stellenwert in der folgenden Therapielinie. Neben Trifluridin/Tipiracil ist insbesondere für Irinotecan – aber auch für andere Therapien – Evidenz zum medizinischen Nutzen für den Einsatz ab der dritten Therapielinie vorhanden. Die Therapieentscheidung ist stark von individuellen Faktoren abhängig. So wird von den Fachgesellschaften eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Trifluridin/Tipiracil empfohlen. Dabei stellt Trifluridin/Tipiracil bei Patient\*innen, die zuvor mit zwei oder mehr Therapien behandelt wurden, jedoch nicht die einzige Therapieoption dar, was sich auch im Ordnungsverhalten der Ärzte widerspiegelt: In der dritten Therapielinie des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms werden im deutschen Versorgungsalltag bislang überwiegend Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel sowie Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluorouracil eingesetzt. Unter Berücksichtigung der vier Kriterien zur Herleitung der zVT nach § 6 Absatz (Abs.) 3 VerfO für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, ergibt sich somit eine Therapie nach Maßgabe des Arztes einschließlich Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel sowie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel als zVT. Trifluridin/Tipiracil kommt aufgrund seines Zulassungsstatus ab der dritten Therapielinie als zusätzliche Therapieoption neben den zuvor nicht genutzten Therapien in Betracht.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben zugelassen.

Patient\*innen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumorthherapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine längere Aufrechterhaltung des guten Allgemeinzustandes und der Lebensqualität.

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit stellt eines der wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen Tumorthherapie dar und ist durch die grundlegende Bedeutung für erkrankte Patient\*innen unmittelbar patientenrelevant. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium äußerst schlecht, sodass jeder zusätzliche Überlebensvorteil für diese Patient\*innen von großem Wert ist. Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eine rasche, effektive Linderung der Symptome durch die Verringerung der Tumorlast sowie die Vermeidung einer Tumorprogression für die Patient\*innen im palliativen Stadium von hoher Relevanz. In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient\*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt. Daher stellen auch der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. ein Aufhalten der Verschlechterung und die Vermeidung von Nebenwirkungen wichtige Therapieziele dar und sind entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV bzw. VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant.

Die bisher verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ab der Zweitlinie können den medizinischen Bedarf im palliativen Setting bisher nicht ausreichend decken. Zudem stellt nach der Erstlinien-Behandlung keine der vorhandenen Therapieoptionen eine zielgerichtete Therapie für HER2-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

positive Tumoren dar. Für die Behandlung von Patient\*innen mit HER2-positivem, fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Erkrankung nach einer Erstlinien-Behandlung mit Trastuzumab progredient ist, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die eine verbesserte Effektivität mit einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil verknüpfen. Mit T-DXd, der ersten und einzigen HER2-gerichteten Therapie ab der zweiten Therapielinie steht nun eine neue effektive Behandlungsoption für zuvor behandelte Patient\*innen mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Verfügung.

Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Modul 4 dargestellten Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt: Juni 2020). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 1-7 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02, die T-DXd bei erwachsenen kaukasischen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, untersucht, werden konfirmativ für die kaukasische Bevölkerung herangezogen.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

In der Studie DESTINY-Gastric01 betrug das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) der Patient\*innen unter T-DXd 12,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 10,3; 15,2), während die Patient\*innen im Vergleichsarm im Median nur 8,9 Monate (95 %-KI: 6,4; 10,4) überlebten (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,60 [0,42; 0,86],  $p = 0,0051$ ). Diese signifikante Verlängerung des OS entspricht einer Verringerung des Sterberisikos unter T-DXd im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes um 40 %. Nach 12 Monaten ab Randomisierung waren 47,8 % der mit T-DXd behandelten Patient\*innen verstorben, im Vergleichsarm waren dagegen 70,3 % verstorben. Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02, bestätigen das Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01. So lag das mediane OS in der Studie DESTINY-Gastric02 unter T-DXd bei 12,1 Monaten (95 %-KI: 9,4; 15,4).

Durch eine Behandlung mit T-DXd in der Studie DESTINY-Gastric01 wurde eine klinisch relevante Verlängerung des OS in der dritten Therapielinie erzielt. Die Verlängerung des OS um 3,6 Monate wird vor dem Hintergrund des sehr aggressiven Krankheitsverlaufes des Magenkarzinoms in fortgeschrittenen Stadien als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

In der Studie DESTINY-Gastric01 hatten Patient\*innen unter T-DXd mit 5,6 Monaten ein statistisch signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) als Patient\*innen im Vergleichsarm mit nur 3,5 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,31; 0,71],  $p = 0,0003$ ). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung oder zu versterben unter T-DXd im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes um 53 %. Auch hier bestätigen die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 das Wirksamkeitsprofil der Studie DESTINY-Gastric01. So betrug das mediane PFS in der Studie DESTINY-Gastric02 unter T-DXd 5,6 Monate (95 %-KI: 4,2; 8,3).

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine erhebliche Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung durch eine Behandlung mit T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, die von direkter Patientenrelevanz ist. Damit zeigt sich bezüglich des PFS eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Für den als schwerwiegend eingestuften Morbiditätsendpunkt PFS ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

### *Tumoransprechen*

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigten sich für die Endpunkte bestätigte Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 3,37 [1,63; 6,94],  $p = 0,0001$ ), beste prozentuale Veränderung der Summe der längsten Durchmesser (SLD) (Hedges'  $g$  [95 %-KI]: -0,76 [-1,10, -0,43]), bestätigte klinische Kontrollrate (Disease Control Rate, DCR) (RR [95 %-KI]: 1,37 [1,11; 1,70],  $p = 0,0005$ ), Zeit bis zum bestätigten Ansprechen (Time to Response, TTR) (HR [95 %-KI]: 2,97 [1,34; 6,55],  $p = 0,0046$ ) und bestätigte Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,07; 0,63],  $p = 0,0022$ ) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Unter der Behandlung mit T-DXd sprechen deutlich mehr Patient\*innen auf die Therapie an: Die bestätigte ORR lag bei 42,0 % (95 %-KI: 33,0; 51,4), während im Kontrollarm nur 12,5 % der Patient\*innen auf die Behandlung ansprachen. Das bessere Ansprechen spiegelte sich auch in einer stärkeren Verringerung der Tumorgröße, gemessen anhand der SLD, wider. Die Differenz der Mittelwerte der besten prozentualen Veränderung der SLD zwischen den Behandlungsarmen betrug 26,51 Prozentpunkte. Ebenfalls sprachen diese Patient\*innen im Vergleich zur Behandlung nach Maßgabe des Arztes deutlich schneller auf die Therapie an: Im T-DXd-Arm betrug die mediane Zeit bis zum bestätigten Ansprechen 5,5 Monate, im Vergleichsarm wurde der Median nicht erreicht. Die mediane Dauer des bestätigten Ansprechens betrug 12,5 Monate im T-DXd-Arm und lediglich 3,9 Monate im Vergleichsarm. Dies wird durch die Ergebnisse

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

in der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigt: Hier lag die bestätigte ORR bei 41,8 % (95 %-KI: 30,8; 53,4) und die bestätigte DCR bei 81,0 % (95 %-KI: 70,6; 89,0). Auch die Tumorgroße verringerte sich gegenüber Baseline: Durch die Therapie mit T-DXd zeigte sich eine Abnahme der SLD der messbaren Zielläsionen im Vergleich zu Baseline um 37,1 % (DESTINY-Gastric01: 35,8 % unter Behandlung mit T-DXd). Die mediane bestätigte TTR lag bei 4,1 Monaten. Die mediane bestätigte DOR betrug 8,1 Monate.

Die Ergebnisse belegen insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der Vergleichstherapie in allen Endpunkten des Tumoransprechens, das von den Patient\*innen als Abschwächung schwerwiegender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und als spürbare Linderung der Erkrankung erfahren wird. Damit zeigt sich für die Behandlung mit T-DXd in Bezug auf das Tumoransprechen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Insgesamt ergibt sich für den als nicht schwerwiegend eingestuften Morbiditätspunkt Tumoransprechen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigte sich unter T-DXd im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung unter Behandlung mit T-DXd lag bei 11,2 Monaten für den Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric (FACT-Ga), bei 11,3 Monaten für den Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) und bei 5,0 Monaten für die Subskala Gastric Cancer Subscale (GaCS). Die Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 zeigen sogar eine längere Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die mediane Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung wurde für den FACT-Ga und den FACT-G nicht erreicht; bei der Subskala GaCS lag der Median bei 10,7 Monaten. Dass sich die Lebensqualität der Patient\*innen unter T-DXd im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV formal **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** für T-DXd gegenüber der zVT.

**Sicherheit**

In der Studie DESTINY-Gastric01 zeigte sich in der Analyse der Endpunkte zur Sicherheit für die Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), nicht schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad < 3), UE, die zum Tod führten sowie UE, die zum Therapieabbruch führten weder ein geringerer noch höherer Schaden durch die Behandlung mit T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Kategorie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich für eine Behandlung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit T-DXd ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, der jedoch vor dem Hintergrund des Erhalts der Lebensqualität nicht als Nachteil für die Patient\*innen bewertet wird. Wie in Modul 4 dargelegt, sind die in der Studie DESTINY-Gastric01 beobachteten schweren UE im T-DXd-Arm insbesondere auf Veränderungen in hämatologischen Laborwerten zurückzuführen. Ärzt\*innen sind mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen in der medikamentösen Tumorthherapie onkologischer Erkrankungen vertraut und können diese in der klinischen Praxis durch Dosisreduktion und/oder eine Therapieunterbrechung in der Regel gut handhaben. Im Hinblick auf UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde in der Studie DESTINY-Gastric01 zudem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Zudem zeigten sich in der Studie DESTINY-Gastric01 in der visuellen Analogskala der EuroQol-5 Dimensionen-5 Level-Fragebögen (EQ-5D-5L VAS) sowie FACT-Ga keine Nachteile für T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dies spricht dafür, dass sich potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit T-DXd im Allgemeinen nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen auswirken. Das handhabbare Sicherheitsprofil von T-DXd wird von den Ergebnissen der Studie DESTINY-Gastric02 bestätigt.

In der klinischen Praxis können UE wie Erbrechen oder interstitielle Lungenerkrankungen (interstitial lung disease, ILD), die im Zusammenhang mit T-DXd vermehrt auftreten können, durch geeignete Maßnahmen wie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe bzw. eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD, sorgfältige Aufklärung und strenge Überwachung der Patientin oder des Patienten begegnet werden.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV **kein geringerer oder höherer Schaden** für T-DXd gegenüber der zVT.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trastuzumab -Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
<b>Mortalität</b>				
OS	84/125 (67,2) 12,5 [10,3; 15,2]	49/62 (79,0) 8,9 [6,4; 10,4]	<b>HR: 0,60 [0,42; 0,86] 0,0051<sup>b</sup></b>	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI]  Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trastuzumab -Deruxtecan	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
<b>Morbidität</b>				
PFS	82/125 (65,6) 5,6 [4,3; 6,9]	36/62 (58,1) 3,5 [2,0; 4,3]	<b>HR:</b> <b>0,47 [0,31; 0,71]</b> <b>0,0003<sup>b</sup></b>	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Tumoransprechen: Bestätigte ORR	50/119 (42,0)	7/56 (12,5)	<b>RR:</b> <b>3,37 [1,63; 6,94]</b> <b>0,0001<sup>c</sup></b>	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Tumoransprechen: SLD	-35,73 [-42,02; -29,45]	-9,23 [-18,66; 0,21]	<b>Hedges' g:</b> <b>-0,76 [-1,10; -0,43]</b> <b>&lt; 0,0001<sup>d</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte DCR	102/119 (85,7)	35/56 (62,5)	<b>RR:</b> <b>1,37 [1,11; 1,70]</b> <b>0,0005<sup>c</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte TTR	50/125 (40,0) 5,5 [2,9; NB]	7/62 (11,3) NE [NB; NB]	<b>HR:</b> <b>2,97 [1,34; 6,55]</b> <b>0,0046<sup>b</sup></b>	
Tumoransprechen: Bestätigte DOR	23/50 (46,0) 12,5 [5,6; NB]	5/7 (71,4) 3,9 [3,0; 4,9]	<b>HR:</b> <b>0,22 [0,07; 0,63]</b> <b>0,0022<sup>b</sup></b>	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 % der EQ-5D- 5L VAS	54/125 (43,2) 11,3 [4,4; 27,7]	27/62 (43,5) 3,8 [1,7; NB]	<b>HR:</b> <b>0,69 [0,43; 1,11]</b> <b>0,1151<sup>b</sup></b>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 15 %</i>				
FACT-Ga	44/125 (35,2) 11,2 [6,9; NB]	13/62 (21,0) NE [5,4; NE]	<b>HR:</b> <b>1,15 [0,61; 2,16]</b> <b>0,6782<sup>b</sup></b>	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G	43/125 (34,4) 11,3 [7,0; NB]	15/62 (24,2) 5,7 [4,3; NB]	<b>HR:</b> <b>0,95 [0,52; 1,74]</b> <b>0,8645<sup>b</sup></b>	
FACT GaCS	58/125 (46,4) 5,9 [4,1; NB]	19/62 (30,6) NE [3,1; NB]	<b>HR:</b> <b>1,19 [0,70; 2,02]</b> <b>0,5215<sup>b</sup></b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) bzw. LS-Means [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>	Therapie nach Maßgabe des Arztes		
	Trastuzumab -Deruxtecan			
<b>Sicherheit</b>				
<i>Gesamtraten UE</i>				
Jegliche UE	125/125 (100,0) 0,1 [0,1; 0,1]	61/62 (98,4) 0,1 [0,1; 0,2]	HR: 1,40 [1,03; 1,92] 0,0492 <sup>e</sup>	Kein geringerer oder höherer Schaden
SUE	56/125 (44,8) 9,9 [5,6; NB]	16/62 (25,8) NE [6,9; NB]	HR: 1,33 [0,76; 2,35] 0,3152 <sup>e</sup>	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	124/125 (99,2) 0,1 [0,1; 0,1]	61/62 (98,4) 0,1 [0,1; 0,2]	HR: 1,32 [0,97; 1,80] 0,1073 <sup>e</sup>	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	107/125 (85,6) 0,7 [0,5; 0,7]	35/62 (56,5) 1,2 [0,6; NB]	<b>HR: 1,72 [1,18; 2,53] 0,0045<sup>e</sup></b>	
UE, die zum Tod führten	8/125 (6,4) NE [NB; NB]	2/62 (3,2) NE [NB; NB]	HR: 1,28 [0,27; 6,16] 0,7537 <sup>e</sup>	
UE, die zum Therapieabbruch führten	22/125 (17,6) NE [NB; NB]	4/62 (6,5) NE [NB; NB]	HR: 1,32 [0,45; 3,91] 0,6154 <sup>e</sup>	
<p>a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen  b: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  c: p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test  d: p-Wert aus linearem Modell mit Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert  e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  Dargestellt sind die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 (Datenschnitt Juni 2020).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level-Fragebogen; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: FACT-General; FACT-Ga: FACT-Gastric; GaCS: Gastric Cancer Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least-Squares-Mittelwert; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SUE: Schwerwiegendes UE; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Das metastasierte Magenkarzinom ist eine seltene, sehr schwere und unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an unzureichend wirksamen Therapieoptionen besteht. Die Prognose für Patient\*innen in der vorliegenden Therapiesituation ist äußerst schlecht und für Patient\*innen mit HER2-positiven Tumoren standen nach Versagen der ersten Therapielinie bislang keine spezifisch gegen den HER2-Rezeptor gerichteten Behandlungsoptionen zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, Tumoransprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Sicherheitsendpunkte ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Behandlung mit T-DXd führt im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zu einer klinisch relevanten medianen Verlängerung der Lebensdauer um 3,6 Monate, was vor dem Hintergrund der schlechten Prognose für die Patient\*innen äußerst bedeutsam ist. Zudem bewirkt T-DXd eine erhebliche Verlängerung des PFS und ein deutlich verbessertes Tumoransprechen, was von den Patient\*innen als Abschwächung der schwerwiegenden Symptomatik des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfunden wird.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Unterschiede im Sicherheitsprofil von T-DXd gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes erklären sich insbesondere durch hämatologische Veränderungen, die sich in der klinischen Praxis als gut handhabbar erwiesen haben. Der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden hierdurch nicht negativ beeinflusst: Gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes zeigten sich bei einer Behandlung mit T-DXd keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede in der EQ-5D-5L VAS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der palliativen Therapiesituation ist bereits der Erhalt der Lebensqualität vor dem Hintergrund der deutlich gesteigerten Wirksamkeit als Therapieerfolg zu werten. Somit erreicht der Nachteil bei den unerwünschten Ereignissen kein Ausmaß, welches einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Die Übertragbarkeit der hier dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die Vergleichbarkeit der deutschen und internationalen Therapieempfehlungen, der vergleichbaren Pharmakokinetik von T-DXd zwischen ethnischen Gruppen und durch ein vergleichbares Therapieansprechen auf medikamentöse Tumortherapien bei Patient\*innen asiatischer und nicht-asiatischer Herkunft mit Magenkarzinom ohne Einschränkungen gegeben. Zudem begründet sich die Übertragbarkeit durch den hohen Anteil an Patient\*innen aus Europa in der Studie DESTINY-Gastric02 bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard in der Studie DESTINY-Gastric01. Die Studie DESTINY-Gastric02 bestätigte die Daten der Studie DESTINY-Gastric01 und belegte somit die Wirksamkeit T-DXd bei westlichen Patient\*innen mit HER2-positiven Adenokarzinomen des Magens und des GEJ. Dies wurde auch im Zulassungsprozess durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt. Vergleichbar hohe Ansprechraten und Überlebensdauern wurden bisher mit keiner anderen Zweitlinien-Chemotherapie berichtet, was die erzielte therapeutische Verbesserung durch T-DXd verdeutlicht.

T-DXd stellt die einzige zugelassene und wirksame HER2-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für T-DXd im Vergleich zur zVT und ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation von Trastuzumab-Deruxtecan als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Für Patient\*innen, in diesem Stadium der Erkrankung, sind kurative Therapieansätze keine Option mehr, die Behandlung erfolgt palliativ. Aktuell stehen ab der zweiten Therapielinie lediglich nicht-spezifisch gegen HER2-gerichtete Optionen zur Verfügung, die die Therapieziele einer signifikanten Verlängerung des OS und des Erhalts einer guten Lebensqualität nur in begrenztem Maße erfüllen können. T-DXd stellt die erste zugelassene zielgerichtete HER2-basierte Therapie in dieser Therapiesituation dar.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung mit nur begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten haben Patient\*innen mit Magenkarzinom eine besonders schlechte Prognose, im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung ist die Lebenserwartung der Patient\*innen noch einmal deutlich geringer. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patient\*innen mit Magenkarzinomen in Stadium IV bei nur etwa 5 %. Das mediane OS in fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms beträgt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose maximal 14 Monate, sodass jeder zusätzliche Überlebensvorteil für diese Patient\*innen von großem Wert ist. Erreichen die Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Magens oder des GEJ die Zweit- oder Drittlinie, ist ihr medianes Gesamtüberleben mit zwischen vier und elf Monaten bzw. drei und sechs Monaten im Vergleich zu anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium äußerst schlecht.

In fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms werden die Patient\*innen durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt. Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ist daher eine rasche, effektive Linderung der Symptome durch eine Verringerung der Tumorlast für die Patient\*innen im palliativen Stadium von hoher Relevanz. In vielen Fällen sprechen Patient\*innen jedoch nicht oder nur unzureichend auf eine Zweit- oder Drittlinien-Therapie an. Aktuell stehen ab der zweiten Therapielinie keine gegen HER2-gerichteten Behandlungsoptionen zur Verfügung, die die Therapieziele einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Erhalts einer guten Lebensqualität auch nur in begrenztem Maße erfüllen können.

HER2 ist ein therapeutisch relevanter, zielgerichteter Biomarker des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. Aus der HER2-Expression ergeben sich spezifische Behandlungsoptionen – diese sind allerdings limitiert, da bislang nur für die Erstlinien-Therapie mit Trastuzumab eine gegen HER2-gerichtete Option zur Verfügung stand. Für die Behandlung des metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ab der zweiten Therapielinie nach Versagen von Trastuzumab besteht ein ungedeckter Bedarf an wirksamen und verträglichen Anti-HER2-basierten Therapien.

T-DXd ist die erste und einzige HER2-gerichtete Therapie, die eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit bei Patient\*innen mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zeigt, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. T-DXd erfüllt die Ziele einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie, bei der die Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung der Symptomkontrolle, eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen. T-DXd leistet mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der gezielt HER2-positive Tumorzellen wie auch deren benachbarte Tumorzellen angreift, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für Patient\*innen mit HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits eine oder mehrere Vorbehandlungen mit einem Trastuzumab-basierten Therapieschema erhalten haben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	362 bis 604 <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation in der GKV lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie behandelt, beträgt 108 bis 270 Patient:innen.</p> <p>Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	Beträchtlich	362 bis 604 <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation in der GKV lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die zuvor mit zwei Therapien, einschließlich einer Anti-HER2-Therapie behandelt, beträgt 108 bis 270 Patient:innen.</p> <p>Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben	191.184,51 € bis 191.549,36 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  
Abkürzungen: GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem	Irinotecan <sup>c</sup>	Kolorektalkarzinom, Kolon- oder Rektumkarzinom <sup>d</sup>	17.315,94 €
		Docetaxel <sup>c</sup>	Brustkrebs, nicht-kleinzelliges	15.804,07 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben		Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des Magens, Kopf-Hals-Karzinome <sup>d</sup>	
	Paclitaxel <sup>c</sup>	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom <sup>d</sup>	24.748,85 €
	Ramucirumab (in Kombination mit Paclitaxel)	Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	Ramucirumab: 74.638,17 €  Paclitaxel: 24.748,85 €  <u>Summe:</u> 99.387,02 €
	Trifluridin/ Tipiracil	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	42.246,38 € <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Kontinuierliche Einnahme, daher kein anfallender Verwurf</p> <p>c: AWG gemäß Fachinformation stimmen nicht mit dem AWG des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des GEJ überein. Im vorliegenden AWG wird die Therapie Off-Label eingesetzt. Der Wirkstoff wurde aufgrund der Empfehlungen in den Leitlinien sowie der Bewertung der Expertengruppe Off-Label aufgeführt.</p> <p>d: Die vollständigen Bezeichnungen der AWG sind den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: AIDS: Acquired Immundeficiency Syndrome; AWG: Anwendungsgebiet; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>			

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von Enhertu<sup>®</sup> beschrieben.

### Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu<sup>®</sup> muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu<sup>®</sup> (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Patient\*innen, die mit Trastuzumab-Deruxtecan gegen ein Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von  $\geq 2,0$  durch *In-situ*-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu<sup>®</sup> bei Patient\*innen mit Magenkrebs beträgt 6,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

### Dosisanpassungen

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu<sup>®</sup> erfordern. Die Dosis von Enhertu<sup>®</sup> darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden. Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0).

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis***

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu<sup>®</sup> vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patient\*innen ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patient\*innen sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patient\*innen mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomografie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B.  $\geq 0,5$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu<sup>®</sup> muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B.  $\geq 1$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu<sup>®</sup> muss bei Patient\*innen, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patient\*innen mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patient\*innen mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Neutropenie***

Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurden in klinischen Studien mit Enhertu<sup>®</sup> berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu<sup>®</sup> und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt, muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu<sup>®</sup> eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)***

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Vor Beginn der Enhertu<sup>®</sup>-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu<sup>®</sup> dauerhaft abzusetzen. Enhertu<sup>®</sup> muss bei Patient\*innen mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Embryofetale Toxizität***

Enhertu<sup>®</sup> kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor-Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu<sup>®</sup>, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu<sup>®</sup>-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähige Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu<sup>®</sup> eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu<sup>®</sup> und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu<sup>®</sup> eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

***Patient\*innen mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion***

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patient\*innen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patient\*innen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Enhertu<sup>®</sup> bei Patient\*innen mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

**Informationen zum Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enhertu<sup>®</sup> in Verkehr gebracht wird, alle Ärzt\*innen/medizinisches Fachpersonal und Patient\*innen/Betreuende, von denen erwartet wird, dass sie Enhertu<sup>®</sup> verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu folgenden relevanten Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird: Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis und Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern.